



PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 35/16, 47/18, 47/26 A61K 9/08	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/10439 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. Juli 1991 (25.07.91)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP90/02238 (22) Internationales Anmeldedatum: 19. Dezember 1990 (19.12.90) (30) Prioritätsdaten: P 40 01 451.7 19. Januar 1990 (19.01.90) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): OCTA-PHARMA AG [CH/CH]; Schweizerhofstraße 1, CH-8750 Glarus (CH). (71)(72) Anmelder und Erfinder: SCHWINN, Horst [DE/DE]; Alter Kirchhainer Weg 28, D-3550 Marburg (DE). (74) Anwälte: WERNER, Hans-Karsten usw. ; Deichmannhaus am Hauptbahnhof, D-5000 Köln 1 (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), BE (europäisches Patent), CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), SE (europäisches Patent), US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: STABLE INJECTIBLE SOLUTIONS FOR FACTOR VIII AND FACTOR IX (54) Bezeichnung: STABILE INJIZIERBARE LÖSUNGEN VON FAKTOR VIII UND FAKTOR IX (57) Abstract Stable injectible solution for factor VIII and factor IX, containing a factor VIII or factor IX suitable for treating humans, natural or synthetic disaccharides, preferably saccharose, in a concentration of 0.1 to 0.65 mol/l, and one or more amino acids in a concentration of 0.1 to 1.0 mol/l. Process for preparing this stable injectible solution, and the use of natural or synthetic disaccharides, preferably saccharose, and one or more amino acids for stabilizing factor VIII or factor IX. (57) Zusammenfassung Stabile injizierbare Lösung, die einen für die Behandlung am Menschen geeigneten Faktor VIII oder Faktor IX, natürliche oder synthetische Disaccharide, vorzugsweise Saccharose, in einer Konzentration von 0,1 bis 0,65 mol/l und eine oder mehrere Aminosäuren in einer Konzentration von 0,1 bis 1,0 mol/l enthält. Ein Verfahren zur Herstellung derselben und die Verwendung von natürlichen oder synthetischen Disacchariden, vorzugsweise Saccharose, und einer oder mehrerer Aminosäuren zur Stabilisierung von Faktor VIII oder IX.		

BEST AVAILABLE COPY

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Stabile injizierbare Lösungen von Faktor VIII und Faktor IX

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind stabile injizierbare Lösungen von Faktor VIII und Faktor IX, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und eine Verwendung.

Die Faktoren VIII und IX sind an der Blutgerinnung und an der Fibrinolyse beteiligte Gerinnungsfaktoren des menschlichen Blutgerinnungssystems. Faktor VIII ist an der Bildung des Plasma-Prothrombin-Aktivators im endogenen Gerinnungssystem beteiligt, Faktor IX gehört zur Gruppe der Prothrombin-Komplexe und trägt zur Bildung des Plasmin-Prothrombin-Aktivators im endogenen Gerinnungssystem bei.

15

Ein Mangel der Antihämophiliefaktoren VIII und IX führt zu einer krankhaften Störung des Blutgerinnungssystems in Form der Hämophilie. Die Restaktivität der Gerinnungsfaktoren kann dabei auf wenige Prozent herabsinken. Zur Therapie der Hämophilie werden im Falle eines Faktor VIII-Defizits gerinnungsaktive Plasmakonzentrate wie Kryopräzipitat oder im Falle eines Faktor IX-Defizits der sogenannte Prothrombin-Komplex bestehend aus den Faktoren II, VII, X und IX verwendet.

20

Bei der Verwendung dieser Gerinnungsfaktoren als Therapeutikum ist jedoch zu beachten, daß diese instabil sind, und Fibrinogen sowie unerwünschte Viren enthalten können.

Es ist daher notwendig, die angereicherten Gerinnungsfaktoren einem Reinigungs- und Stabilisierungsprozeß zu unterziehen.

Ein Verfahren zur Herstellung eines hochreinen, nicht infektiösen Antihämophiliefaktors wird in der Europäischen

Patentanmeldung 88 118 478.2 vorgeschlagen. Dabei wird die an Faktor VIII angereicherte Fraktion durch eine Gelpermeationschromatographie mit Ionenaustauschermaterialien gewonnen. Die Aufarbeitung dieser Fraktion erfolgt
5 danach ebenfalls durch ein gelpermeationschromatographisches Verfahren auf Basis von Ionenaustauschern.

Die Europäische Patentanmeldung 0018561 beschreibt ein Verfahren zur Stabilisierung von Blutgerinnungsfaktoren,
10 insbesondere der Faktoren II, VIII, XIII und III sowie Plasminogen, durch Erhitzen auf 60 bis 70 °C in Gegenwart von Glycin und einem Saccharid bei einem pH-Wert zwischen 6,5 und 8, wobei das Erhitzen in Gegenwart von Saccharose in einer Konzentration von 20 bis 60 Gewichtsprozent und
15 von Glycin in einer Konzentration von 1,0 bis 3,0 mol/l vorgenommen wird.

Das so gewonnene an Gerinnungsfaktoren angereicherte Konzentrat wird nach der Reinigung und Stabilisierung steril
20 filtriert und/oder lyophilisiert. Lyophilisierte Präparate von Faktor VIII sind bereits im Handel erhältlich.

Durch Zugabe von großen Mengen an Saccharose bei der Stabilisierung der angereicherten Konzentrate nach dem bisherigen Stand der Technik bildet sich eine hochviskose und
25 daher schlecht filtrierbare Proteinlösung, die jedoch vor Anwendung als Therapeutikum steril filtriert werden muß. Aus diesem Grund müssen bisher die Konzentrate vor der Sterilfiltration von den Stabilisatorsubstanzen befreit
30 werden. Diese Behandlung ist jedoch mit großem technischen Aufwand und Verlust von Konzentrat verbunden.

Bisher sind Antihämophiliefaktoren wegen der geringen Stabilität in der Lösung nur als lyophilisierte Präparationen erhältlich. Die Lyophilisation ist jedoch ein aufwendiger und energieintensiver Produktionsprozeß.

Außerdem müssen die lyophilisierten Präparate vor Gebrauch in geeigneten Lösungsmitteln aufgenommen werden. Dies ist eine für den Anwender und unbequeme Vorbereitung der Therapie.

5 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher die Faktoren VIII und IX in einer leichter verwendbaren, einfacher herstellbaren und stabilen, injizierbaren Form zur Verfügung zu stellen.

10 Diese Aufgabe wird durch eine stabile injizierbare Lösung gelöst, die einen für die Behandlung am Menschen geeigneten Faktor VIII oder Faktor IX, natürliche oder synthetische Disaccharide, vorzugsweise Saccharose, in einer Konzentration von 0,1 bis 0,65 mol/l und ein oder mehrere
15 Aminosäuren in einer Konzentration von 0,1 bis 1,0 mol/l enthält.

Als Aminosäure kann Lysin und/oder Glycin verwendet werden.

20

In einer besonderen Ausführungsform enthält die stabile injizierbare Lösung Ca^{2+} -Ionen oder Cl^- -Ionen. Die Konzentration der Cl^- -Ionen liegt vorzugsweise bei 0,03 - 0,3 mol/l.

25

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist Saccharose in einer Konzentration von 0,4 bis 0,65 mol/l enthalten.

30 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer stabilen injizierbaren Lösung, bei dem ein für die Behandlung am Menschen geeigneter Faktor VIII oder IX, ein Disaccharid in einer Konzentration von 0,1 bis 0,65 mol/l, vorzugsweise 0,4 bis 0,65 mol/l Saccharose, und eine oder mehrere Aminosäuren in einer Konzentration von 0,1 bis 1,0 mol/l in Wasser gelöst, steril filtriert und in Ampullen gefüllt werden.

Als Aminosäuren können dabei Lysin und Glycin verwendet werden. Es können zusätzlich Ca^{2+} -Ionen oder Cl^- -Ionen zugesetzt werden.

- 5 Diese gebrauchsfertigen Ampullen, in denen Saccharose und eine oder mehrere Aminosäuren zur Stabilisierung von Faktor VIII oder IX verwendet werden, können bei 0 - 10 °C vorzugsweise 4 °C über mehrere Wochen stabil gehalten werden. Sie weisen weiterhin den Vorteil auf, daß die an Gerinnungsfaktor VIII oder IX angereicherten Plasmafraktionen Saccharose in erheblich geringeren Konzentrationen, als bisher nach dem Stand der Technik üblich, enthalten. Die daraus entstehenden Proteinlösungen sind daher niedrigviskos und leichter filtrierbar, als die nach dem Stand
10 der Technik der EP 0018561 stabilisierten hochviskosen Lösungen.
15

Die folgenden Beispiele zeigen typische Ausführungsform der Erfindung und des Verfahrens zur Herstellung einer
20 stabilen injizierbaren Lösung von Faktor VIII oder IX.

Vergleichsbeispiel 1:

Stabilisierung eines Faktor VIII.-Konzentrates

25

Eine Faktor VIII-haltige Lösung wird nach EP-A 88 108 458.6 bzw. EP-A 88 118 478. 2 gewonnen.

Die gesammelten Faktor VIII-haltigen Fraktionen werden
30 mit 0,9 mol/l Saccharose, 0,25 mol/l Glycin, 0,25 mol/l Lysin und 0,003 mol/l CaCl_2 versetzt und anschließend steril filtiert.

Die Lösung wird bei 4 bis 8°C aufbewahrt. Wie folgende Tabelle zeigt, bleibt die Faktor VIII-Aktivität im Vergleich zu einer nicht-stabilisierten Kontrollösung über Wochen unverändert.

Wochen	0	1	2	5	10	13
Faktor VIII IU/ml						
Kontrolllösung	22	20	11	-	-	-
Faktor VIII IU/ml						
5 stabilisierte Lösung	22	22	23	21	23	22

Vergleichsbeispiel 2:

10 Stabilisierung eines lyophilisierten Faktor VIII-Konzentrates nach Wiederauflösen

Ein Faktor VIII-Konzentrat wird wie unter 1. hergestellt und lyophilisiert. Anschließend wird das Lyophilisat in einem wässrigen Lösungsmittel mit folgender Zusammensetzung wieder gelöst und steril filtriert:

0,7 mol/l Saccharose

0,5 mol/l Glycin

0,005 mol/l CaCl_2

20 Die sterile Lösung ist bei 4 bis 8°C haltbar wie unter Beispiel 1 gezeigt.

Vergleichsbeispiel 3:

25 Stabilisierung eines Faktor IX.-Konzentrates

Eine Faktor IX-haltige Lösung wird gewonnen zum Beispiel nach Menaché, D. et al: Blood (64(6), 1220 - 1227 (1984)). Die Faktor IX-haltigen Fraktionen werden mit 0,9 mol/l Saccharose, 0,5 mol/l Lysin und 0,003 mol/l CaCl_2 versetzt und steril filtriert. Die Lösung wird bei 4 bis 8°C aufbewahrt und zeigt eine vergleichbare Stabilität wie die stabilisierte Lösung von Faktor VIII in Beispiel 1.

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 5 1. Stabile injizierbare Lösung, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen für die Behandlung am Menschen geeigneten Faktor VIII oder Faktor IX, natürliche oder synthetische Disaccharide in einer Konzentration von 0,1 bis 0,65 mol/l und eine oder mehrere Aminosäuren in einer Konzentration von 0,1 bis 1,0 mol/l enthält.
- 10 2. Stabile injizierbare Lösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Aminosäure Lysin enthält.
- 15 3. Stabile injizierbare Lösung nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Aminosäure Glycin enthält.
- 20 4. Stabile injizierbare Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich Ca^{2+} -Ionen oder Cl^{-} -Ionen enthalten sind.
- 25 5. Stabile injizierbare Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Disaccharid Saccharose verwendet wird.
6. Stabile injizierbare Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß Saccharose in einer Konzentration von 0,4 bis 0,65 mol/l enthalten ist.
- 30 7. Verfahren zur Herstellung einer stabilen injizierbaren Lösung, dadurch gekennzeichnet, daß ein für die Behandlung am Menschen geeigneter Faktor VIII oder IX, natürliche oder synthetische Disaccharide in einer Konzentration von 0,1 bis 0,65 mol/l und eine oder mehrere Aminosäuren in einer Konzentration von 0,1 bis 1,0 mol/l in Wasser gelöst, steril filtriert und in Ampullen gefüllt werden.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet,
daß als Aminosäure Lysin verwendet wird.
- 5 9. Verfahren nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet,
daß als Aminosäure Glycin verwendet wird.
- 10 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 9, dadurch
gekennzeichnet, daß zusätzlich Ca^{2+} -Ionen zugesetzt
werden.
- 11 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 10, dadurch
gekennzeichnet, daß als Disaccharid Saccharose verwendet
wird.
- 15 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 bis 11, dadurch
gekennzeichnet, daß Saccharose in einer Konzentration
von 0,4 bis 0,65 mol/l enthalten ist.

20

25

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 90/02238

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int.Cl. ⁵ A 61 K 35/16, 47/18, 47/26, 9/08		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. ⁵	A 61 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched *		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT *		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
X	WO, A, 8203871 (BAXTER TRAVENOL LAB.) 11 November 1982, see abstract; page 1, lines 1-10; page 6, lines 11-27; page 22, lines 11-22; claims 1,7, 12,16-34	1,3,9
Y	---	2,4-6,8, 10-12
Y	EP, A, 0137428 (BEHRINGWERKE AG) 17 April 1985, see abstract; claims	2,4-6,8, 10-12
Y	EP, A, 0012156 (CUTTER LABORATORIES, INC.) 25 June 1980, see abstract; page 3, line 20 - page 4, line 15; example; claims	1-12
Y	EP, A, 0035204 (CUTTER LABORATORIES) 9 September 1981, see abstract; page 11, lines 1-18; page 12, lines 20-29; claims	1-12
A	EP, A, 0018561 (BEHRINGWERKE AG) 12 November 1980, see abstract; page 6, line 6 - page 7, line 30; claims (cited in the application)	1-12
	--- ./..	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search 21 March 1991 (21.03.91)		Date of Mailing of this International Search Report 19 April 1991 (19.04.91)
International Searching Authority European Patent Office		Signature of Authorized Officer

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE SECOND SHEET)		
Category *	Citation of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to Claim No
A	EP, A, 0117064 (THE GREEN CROSS CORPORATION) 29 August 1984, see abstract; table 2, claims ---	1-12
A	EP, A, 0077870 (THE GREEN CROSS CORPORATION) 4 May 1983, see abstract; table 1, claims ---	1-12
A	EP, A, 0314095 (RORER INTERNATIONAL) 3 May 1989, see abstract; claims -----	1-12

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9002238

SA 43095


This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 12/04/91
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A- 8203871	11-11-82	US-A- 4495278	22-01-85
		AU-B- 559359	05-03-87
		AU-A- 8392782	24-11-82
		CA-A- 1186627	07-05-85
		DE-A- 3279226	29-12-88
		EP-A, B 0077355	27-04-83
		EP-A- 0286198	12-10-88
EP-A- 0137428	17-04-85	DE-A- 3336631	18-04-85
		AU-B- 590191	02-11-89
		AU-A- 3388284	18-04-85
		CA-A- 1246444	13-12-88
EP-A- 0012156	25-06-80	US-A- 4186192	29-01-80
		AT-T- 866	15-05-82
		CA-A- 1117417	02-02-82
		JP-B- 2032261	19-07-90
		JP-A- 55083711	24-06-80
EP-A- 0035204	09-09-81	CA-A- 1187410	21-05-85
		DE-A- 3176491	26-11-87
		JP-A- 56139422	30-10-81
		US-A- 4440679	03-04-84
		US-A- 4623717	18-11-86
EP-A- 0018561	12-11-80	DE-A- 2916711	06-11-80
		JP-A- 55145615	13-11-80
		JP-B- 62054286	13-11-87
		US-A- 4297344	27-10-81
EP-A- 0117064	29-08-84	JP-A- 59134730	02-08-84
		JP-B- 62037010	10-08-87
		CA-A- 1218599	03-03-87
EP-A- 0077870	04-05-83	JP-A- 58074617	06-05-83
		US-A- 4446134	01-05-84
EP-A- 0314095	03-05-89	AU-A- 2452088	04-05-89
		JP-A- 1149733	12-06-89

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 90/02238

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁵		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Cl. ⁵ A 61 K 35/16, 47/18, 47/26, 9/08		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl. ⁵	A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN⁹		
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
X	WO, A, 8203871 (BAXTER TRAVENOL LAB.) 11. November 1982 siehe Zusammenfassung; Seite 1, Zeilen 1-10; Seite 6, Zeilen 11-27; Seite 22, Zeilen 11-22; Ansprüche 1,7,12,16-34	1,3,9
Y	---	2,4-6,8, 10-12
Y	EP, A, 0137428 (BEHRINGWERKE AG) 17. April 1985 siehe Zusammenfassung; Ansprüche	2,4-6,8, 10-12
Y	EP, A, 0012156 (CUTTER LABORATORIES, INC.) 25. Juni 1980 siehe Zusammenfassung; Seite 3, Zeile 20 - Seite 4, Zeile 15; Beispiel; Ansprüche	1-12
	---	./.
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen¹⁰:</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>"g" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
21. März 1991		19. 04. 91
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
Europäisches Patentamt		miss T. MORTENSEN 

III.EINSCHLÄGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art *	Kennzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP, A, 0035204 (CUTTER LABORATORIES) 9. September 1981 siehe Zusammenfassung; Seite 11, Zeilen 1-18; Seite 12, Zeilen 20-29; Ansprüche ---	1-12
A	EP, A, 0018561 (BEHRINGWERKE AG) 12. November 1980 siehe Zusammenfassung; Seite 6, Zeile 6 - Seite 7, Zeile 30; Ansprüche in der Anmeldung erwähnt ---	1-12
A	EP, A, 0117064 (THE GREEN CROSS CORPORATION) 29. August 1984 siehe Zusammenfassung; Tabelle 2; Ansprüche ---	1-12
A	EP, A, 0077870 (THE GREEN CROSS CORPORATION) 4. Mai 1983 siehe Zusammenfassung; Tabelle 1; Ansprüche ---	1-12
A	EP, A, 0314095 (RORER INTERNATIONAL) 3. Mai 1989 siehe Zusammenfassung; Ansprüche -----	1-12

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9002238

SA 43095

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 12/04/91

Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A- 8203871	11-11-82	US-A- 4495278	22-01-85
		AU-B- 559359	05-03-87
		AU-A- 8392782	24-11-82
		CA-A- 1186627	07-05-85
		DE-A- 3279226	29-12-88
		EP-A, B 0077355	27-04-83
		EP-A- 0286198	12-10-88
EP-A- 0137428	17-04-85	DE-A- 3336631	18-04-85
		AU-B- 590191	02-11-89
		AU-A- 3388284	18-04-85
		CA-A- 1246444	13-12-88
EP-A- 0012156	25-06-80	US-A- 4186192	29-01-80
		AT-T- 866	15-05-82
		CA-A- 1117417	02-02-82
		JP-B- 2032261	19-07-90
		JP-A- 55083711	24-06-80
EP-A- 0035204	09-09-81	CA-A- 1187410	21-05-85
		DE-A- 3176491	26-11-87
		JP-A- 56139422	30-10-81
		US-A- 4440679	03-04-84
		US-A- 4623717	18-11-86
EP-A- 0018561	12-11-80	DE-A- 2916711	06-11-80
		JP-A- 55145615	13-11-80
		JP-B- 62054286	13-11-87
		US-A- 4297344	27-10-81
EP-A- 0117064	29-08-84	JP-A- 59134730	02-08-84
		JP-B- 62037010	10-08-87
		CA-A- 1218599	03-03-87
EP-A- 0077870	04-05-83	JP-A- 58074617	06-05-83
		US-A- 4446134	01-05-84
EP-A- 0314095	03-05-89	AU-A- 2452088	04-05-89
		JP-A- 1149733	12-06-89

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.